

10/525016
PCT/JP03/10496

20.08.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 10 OCT 2003

WPC PST

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 4月14日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-109169
[ST. 10/C]: [JP2003-109169]

出 願 人
Applicant(s): 国立循環器病センター総長
株式会社ブリヂストン

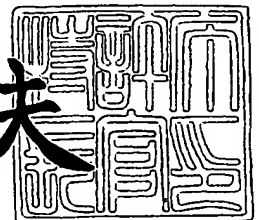
NOT AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月26日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P-11101

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府豊中市緑丘 3-11-15-310

 【氏名】 中山 泰秀

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府寝屋川市国松町 27-8

 【氏名】 西 正吾

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県藤沢市亀井野 967-17

 【氏名】 根本 泰

【特許出願人】

 【識別番号】 591108880

 【氏名又は名称】 国立循環器病センター総長

【特許出願人】

 【識別番号】 000005278

 【氏名又は名称】 株式会社ブリヂストン

【代理人】

 【識別番号】 100086911

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 重野 剛

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 004787

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】

要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ステントの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントを製造する方法であって、

該ポリマーフィルムを形成するための樹脂材料液中にマンドリルを浸漬し、このマンドリルを引き上げることにより該ポリマーフィルムを形成する工程を有し

且つ該マンドリルを鉛直とし、引き上げ速度を制御することによりポリマーフィルムの膜厚を均等化することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 2】 請求項 1 において、該マンドリルの引き上げ速度を次第に減少させることを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 3】 請求項 1 又は 2 において、該ポリマーフィルムを基材樹脂材料のみにて形成することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 4】 請求項 1 又は 2 において、該ポリマーフィルムを基材樹脂材料よりなる基材層と、該基材層の表面を覆う生体内分解性ポリマーの層とで形成することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 5】 請求項 4 において、前記生体内分解性ポリマーに薬物を含有させることを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 6】 請求項 5 において、前記薬物が F K 5 0 6、ヘパリン、ヒルジン及びアルガトロバンから選ばれたものであることを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 7】 請求項 3 ないし 6 のいずれか 1 項において、基材樹脂材料液はセグメント化ポリウレタンポリマーの溶液であることを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 8】 請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項において、前記ポリマーフィルムを形成した後、前記微細孔を形成することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 9】 請求項 8 において、前記微細孔をレーザー加工によって形成することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 10】 請求項 8 又は 9 において、前記微細孔を、 $50 \sim 500 \mu\text{m}$ の間隔で、且つ $5 \sim 500 \mu\text{m}$ の直径を有するように穿孔することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 11】 請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項において、前記ステント本体はメッシュ状金属部材によりなることを特徴とするステントの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は近年外科手術、特に冠動脈手術に用いられるステント（管腔内移植片）の製造方法に関する。詳細には、ステント本体を柔軟性を有するポリマーフィルムでカバーしたステントの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来虚血性心疾患の治療は経皮経管的冠動脈形成術（PTCA）、つまりバルーンカテーテルを血管内の管腔を通し例えば狭窄部位に運び、その後バルーンを生理食塩水のような液体により拡張させて治療する方法が一般的であった。しかしこの方法では、急性期の冠閉塞や PTCA 施行部位の再度の狭窄（いわゆる再狭窄）が生じる確率が高かった。これらの問題を解決するために、ステントと呼ばれる管腔内移植片が開発され最近急激に実用化され普及している。最近のデータによるとバルーンカテーテルによる手術の 75% 近くはすでにステントを使用した手術に置き変わってきていることを示している。

【0003】

ステント本体は血管等の管腔内を通して運ばれ管腔の治療部位でその直径を拡張することにより、内側からの作用によって支持する管腔内移植片である。現在は主に上述した冠動脈手術に多く使われているためにここでは冠動脈手術を主体に説明するものの、ステントはたん管、尿管、卵管、大動脈瘤、末梢動脈、腎動脈、頸動脈、脳血管等人体の他の管腔部位にも用いることができる。特に本発明

を理解するためには、ステントの利用分野が益々広がることと、将来ステントは多くの手術で用いられること、脳外科の分野での利用にともない極細ステントの重要性が高まることが予想される。

【0004】

ステントを用いた手術の普及によって再狭窄は飛躍的に防止することができるようになった。しかしながら一方、金属製ステント本体は体内において異物であることから、ステント本体挿入後数週間内に血栓症が発症する。つまり金属ステント自体が血栓性を有することから血液に晒されるとアルブミンやフィブリノーゲンなどの血漿蛋白と接触し血小板の粘着から凝集が起きる。また金属製ステント本体を留置することにより血管内膜の肥厚を促しこれも再狭窄のひとつの原因になっているという指摘もある。特開平11-299901号には、図4、5に示すように、金属製ステント本体の外周面を、微細孔を融した柔軟なポリマーフィルム19で被覆したステント20が記載されている。

【0005】

【特許文献1】

特開平11-299901号公報

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

生体組織中、血管などの内表面、つまり血液と接触する部分は内皮細胞と呼ばれる細胞層に覆われている。この内皮細胞はその表面が糖で覆われることと、内皮細胞自体がプロスタグランジンのような血小板の活性化を抑える物質を分泌するために、生体組織では血栓などが起きにくい。上記特開平11-299901号のステントは、ポリマーフィルムで金属製ステント本体の外周面を被覆することにより、適度な細胞の内皮化を促進し血栓性を低下させる。

【0007】

本発明は、血栓発生性が更に低下されたステントの製造方法を提供することを目的とする。また、本発明は、均一な膜厚のポリマーフィルムで覆われたステントの製造方法を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明のステントの製造方法は、拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントを製造する方法であって、該ポリマーフィルムを形成するための樹脂材料液中にマンドリルを浸漬し、このマンドリルを引き上げることににより該ポリマーフィルムを形成する工程を有し、且つ該マンドリルを鉛直とし、引き上げ速度を制御することによりポリマーフィルムの膜厚を均等化することを特徴とするものである。

【0009】

かかる本発明方法によって製造されたステントは、ステント本体の外周面だけでなく内周面も柔軟なポリマーフィルムで被覆されており、血栓の発生を十分に抑制することができる。

【0010】

本発明によると、マンドリルの引き上げ速度を制御することにより、ポリマーフィルムの膜厚をステントの長手方向（即ちマンドリルの引き上げ方向）にわたって均等化することができる。

【0011】

なお、この引き上げ速度が一定である場合、引き上げられるマンドリルの下側ほど、上方から垂れてきた樹脂材料液のために膜厚が大きくなる。本発明では、マンドリルの引き上げ速度を次第に減少させることにより、ポリマーフィルムの膜厚をマンドリル長手方向全体にわたって均等化させることができる。

【0012】**【発明の実施の形態】**

以下、図面を参照して実施の形態について説明する。

【0013】

本発明のステントを構成するステント本体は、長さが2～40mm程度であり、直径が長さの10～100%程度の管状である。このステント本体は、柔軟に拡張しうるように、メッシュ状であることが好ましく、特に図2の如く斜交格子状であり且つ格子の延在方向が螺旋方向となるものが好ましい。

【0014】

このステント本体は好ましくは生体適合性のある金属製とされる。この生体適合性のある金属としては、ステンレス、チタン、タンタル、アルミニウム、タングステン、ニッケル・チタン合金等が例示される。

【0015】

本発明のステントの製造方法では、図1 (a), (b) の通り、マンドリル1を気泡が巻き込まれないように樹脂材料液中にゆっくりと浸漬した後、鉛直上方に引き上げ、必要に応じ、乾燥や紫外線照射等の硬化処理を施して図1 (c) の通り内層ポリマーフィルム2を形成する。

【0016】

この樹脂材料液がポリマーの溶液であるときには、硬化処理として乾燥が好適であり、樹脂材料液がモノマー液であるときには、硬化処理として紫外線照射や加熱硬化が好適である。

【0017】

本発明では、この引き上げに際し、引き上げ速度を次第に減少させることにより、マンドリル1の長手方向における内層ポリマーフィルム2の膜厚分布を均等化させる。この引き上げ速度は、図1 (f) の実線aのように直線的に減少してもよく、2点鎖線bのように加速度的に減少してもよい。また、破線cのように減速の程度を次第に小さくすることも考えられるが、通常は実線a又は2点鎖線bの減速パターンとすることが好ましい。減速は連続的に行うのが好ましいが、段階的に減速することを排除するものではない。

【0018】

次に、図1 (d) の通り、この内層ポリマーフィルム2を有したマンドリル1に外嵌めするようにしてステント本体3を装着し、図1 (e) の通りこのステント本体3を樹脂材料液中にゆっくりと浸漬した後、鉛直上方に引き上げて外層ポリマーフィルムを形成する。この引き上げ速度も、前記内層ポリマーフィルム2の場合と同様に、次第に減少するパターンとする。

【0019】

外層ポリマーフィルムを硬化処理した後、マンドリル1を引き抜くことにより

、ステントが製造される。なお、製造されたステントにあつては、内層ポリマーフィルム及び外層ポリマーフィルムは、通常はステント本体 3 の両端よりも長くはみ出しているので、余分なはみ出しポリマーフィルムを切除する。

【0020】

上記の通り、ポリマーフィルム形成用の樹脂材料液は、ポリマー溶液であってもよく、モノマーの液であってもよいが、ポリマー溶液は重合処理が不要であり、被膜形成が簡単であり、好ましい。

【0021】

柔軟性ポリマーフィルムとして用いる材料としては、柔軟性の高い高分子エラストマーが好適であり、例えばポリスチレン系、ポリオレフィン系、ポリエステル系、ポリアミド系、シリコーン系、ウレタン系、フッ素樹脂系、天然ゴム系などの各種エラストマー及びそれらの共重合体またはそれらのポリマーアロイを用いる事ができる。それらの中でも特に、柔軟性が高く強度も強い、セグメント化ポリウレタンが最適である。

【0022】

セグメント化ポリウレタンポリマーは、ソフトセグメントとして柔軟なポリエーテル部分と、ハードセグメントとして芳香環とウレア結合とが豊富な部分とを有し、このソフトセグメントとハードセグメントが相分離して微細構造を作っているものである。このセグメント化ポリウレタンポリマーのフィルムは、抗血栓性に優れている。また、強度、伸度等の特性に優れており、ステントが拡張される際にも破断することなく十分伸長できる。

【0023】

このセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは 10～100 μm 特に 20～50 μm の厚さを有することが好ましい。

【0024】

本発明では、ポリマーフィルムを、セグメント化ポリウレタンポリマーフィルムなどの基材フィルムと、この基材フィルムを覆う生体内分解性ポリマーのコーティング層とで形成してもよい。このような生体内分解性ポリマーとしては、ゼラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、カプロラクトン、乳酸-グリコール酸共

重合体、ポリギオキサノン、キチンなどが例示される。

【0025】

また、この生体内分解性ポリマーに抗血小板剤、抗血栓剤、増殖促進剤、増殖阻止剤、免疫抑制剤などの治療薬を含有させてもよい。この治療薬は、生体内分解性ポリマーの分解に伴って体内に放出され、血栓の生成を抑制したり、内皮細胞の増殖を促進して早期に内皮化を得るのに有効である。

【0026】

この治療薬としては、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロロメチルゲトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoAリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子 (VEGF)、ラパマイシン、FK506等の薬物が挙げられる。

【0027】

なお、上記生体内分解性ポリマー溶液中に治療薬を配合しておき、この生体内分解性ポリマー溶液をコーティングすることにより、治療薬を含有したコーティングが形成される。この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設定できる。

【0028】

本発明では、人体内の細かな血管内でのステントの移動をスムーズにするために、ステントの外表面を潤滑性ポリマーによってコーティングしてもよい。そのような潤滑性ポリマーとして、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドンなどがあげられる。

【0029】

外層ポリマーフィルムが硬化した後、マンドリル1を引き抜く前又は引き抜いた後、内層ポリマーフィルム2及び外層ポリマーフィルムを貫通するように複数の微細孔を設ける。この微細孔は、レーザー加工により穿孔するのが好ましい。

この微細孔は、ランダムに配置されてもよいが、好ましくは、略均一の間隔で微細孔が穿孔される。略均一の間隔で微細孔が穿孔されるというのは、間隔が同一であるという意味ではなく、微細孔の間隔が制御された方法でほぼ一定の間隔に配置されているという意味である。従って、略均一の間隔には一見するとランダムに配置されているように見える斜め状、円状、楕円状の配置なども含まれる。微細孔というのは内皮細胞が出入りできる大きさであればどのような大きさや形状でもよい。好ましくは、直径が $5 \sim 500 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $20 \sim 100 \mu\text{m}$ の円形である。楕円形、正方形、長方形などの他の形状も含まれることは言うまでもない。これらは拡張される前の状態でのことであり、ステント本体が拡張されて管腔内に留置される時点では円形は長楕円形に変形し、直径もそれにしたがって変化する。

【0030】

この微細孔の配置密度が高すぎるとポリマーフィルムの強度が低下すると共に、内膜組織の侵入が進みすぎ、密度が低すぎると内皮細胞のステント内側への増殖が十分に生じない。従って、微細孔は、 $50 \sim 500 \mu\text{m}$ 、好ましくは、 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ の間隔で複数の直線上に配置される。これらの複数の直線は、ステントの軸線方向に所定の一定の角度間隔で配置された例えば $10 \sim 50$ 本の直線からなる。

【0031】

本発明では、成形されたステントからマンドリルを引き抜く場合、マンドリルを低級アルコール、好ましくはメタノール又はエタノール、特に好ましくはメタノール中に好ましくは $1 \sim 30$ 時間、特に好ましくは $5 \sim 20$ 時間浸漬しておくのが好ましい。これにより、マンドリルを容易に引き抜くことが可能となる。この理由は、必ずしも明らかではないが、金属製のマンドリルと内層ポリマーフィルムとの界面に金属及びポリマーフィルムの双方に親和性を有する低級アルコールが浸入し、マンドリル表面とポリマーフィルムとの付着力を軽減するためであ

ると推察される。

【0032】

上記実施の形態では、図1(d)の通り、1個のステント本体3をマンドリル1に外嵌させているが、2個以上のステントを相互間に若干の間隔をあけて外嵌させてもよい。このようにして製造されるステントは、ステント本体同士の間で柔軟に屈曲する。

【0033】

【実施例】

実施例1

ステント本体として、図2に示す直径4mm、長さ20mm、厚さ0.2mmのメッシュ状のステント本体10を採用した。

【0034】

図3は、拡張した後の金属製ステント本体10'の側面図である。この金属製ステント本体10'は、直径8mm、長さ20mm、厚さ0.2mmである。

【0035】

この金属ステント本体10の内周面及び外周面にセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムを被着させてなるステントを製造した。具体的には、直径3.8mmのステンレス製のマンドリルをポリウレタン溶液へ浸漬して引き上げ、乾燥させてポリウレタンを円筒形に厚さ30 μ mにコーティングし、この上に少し拡張した金属ステント本体を強く重ね、さらにポリウレタン溶液へ浸漬させて引き上げ、乾燥させて厚さ50 μ mに被膜化させることで両面コートし、さらにレーザー加工した後、両端のフィルムを切り離し、メタノールへ12時間浸漬してステントをマンドリルから抜き出した。

【0036】

ポリウレタン溶液は、テトラヒドロフランとジオキサンの混合溶液に商標名 Capdiomat のセグメント化ポリウレタン (Kontoron Cardiovascular Inc. 製) を10重量%溶解させた溶液である。

【0037】

マンドリルの引き上げ速度は、当初は10mm/分とし、最後は5mm/分と

し、この間、引き上げ速度を直線的に減少させた。径方向へハイステンレスで切断した断面をマイクロ스코プにて撮影し、肉厚を測定した結果、浸漬時にマンドレルの上端に相当する断面において78.6ミクロン \pm 4.3ミクロン、下端に相当する断面においては80.1ミクロン \pm 2.4ミクロンと均質なフィルム形成が達成されていることが分かった。

【0038】

このポリウレタンポリマーフィルムにエキシマレーザーにより直径100 μ mの穴を200 μ mの間隔で略均一に穿けた。長軸方向に一系列穴を穿けた後、円筒状ポリマーフィルムを円周方向に15°ずつ回転させ全周上で24列の穴を穿けた。

【0039】

比較例 1

マンドリルの引き上げを10mm/分と一定とした他は実施例1と同様にしてステントを製造した。実施例と同様に径方向断面において肉厚を測定した結果、浸漬時にマンドレルの上端に相当する断面において77.1ミクロン \pm 3.1ミクロン、下端に相当する断面においては89.3ミクロン \pm 4.2ミクロンと上下の位置関係によって形成されたフィルム厚みが相違することが分かった。これより本発明によるとポリマーフィルムの膜厚が均一であることが認められた。

【0040】

【発明の効果】

本発明のポリマーフィルムカバーを設けた金属製ステントは、金属による抗血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができる。特に、ポリマーフィルムをステント本体の内周面及び外周面に被着させてあるので、ステントに優れた生体適合性を与えることができる。本発明によると、このポリマーフィルムの膜厚を均一化することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明方法の説明図である。

【図2】

ステント本体の斜視図である。

【図 3】

拡張させたステント本体の斜視図である。

【図 4】

従来のステントの斜視図である。

【図 5】

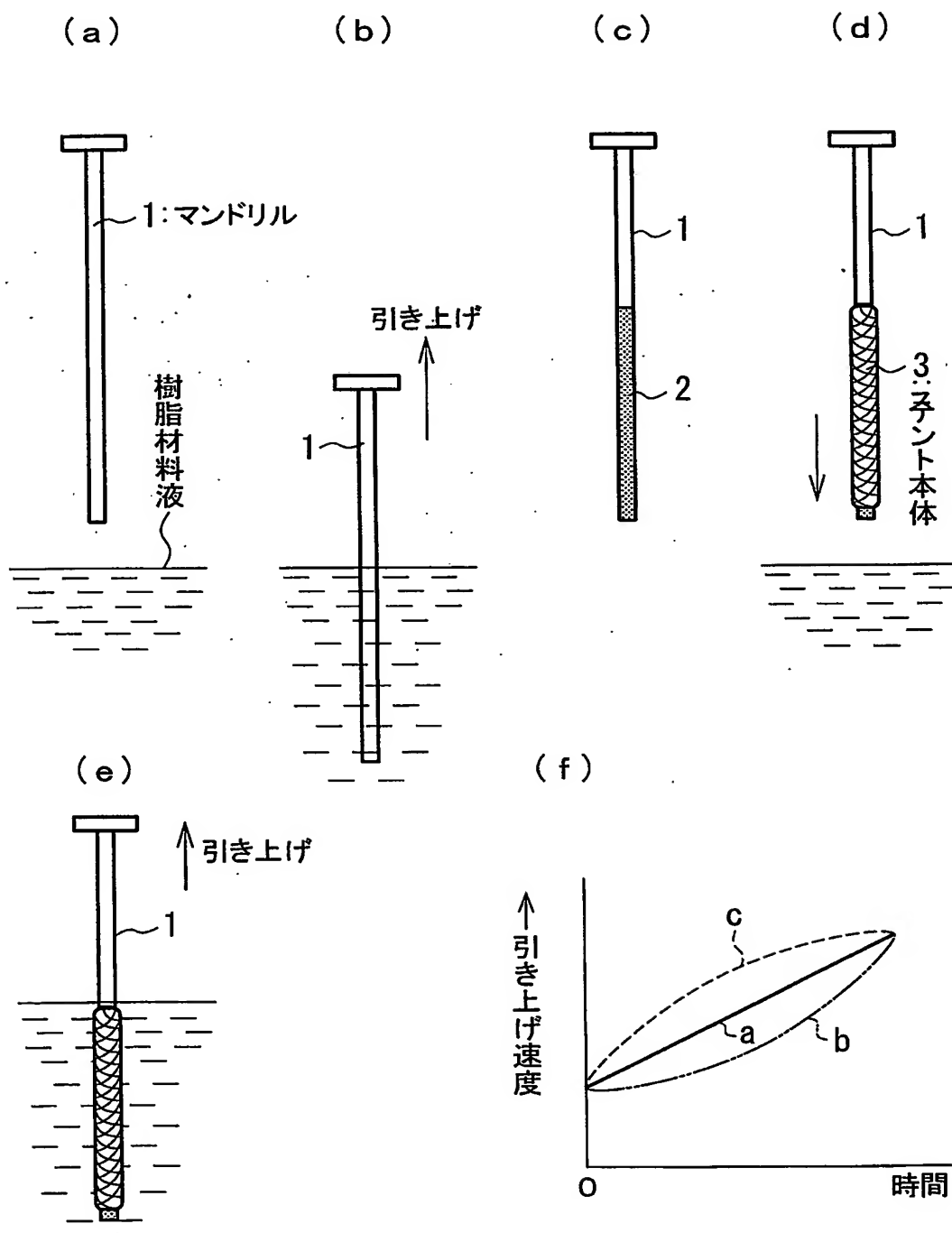
拡張させた図 3 のステントの斜視図である。

【符号の説明】

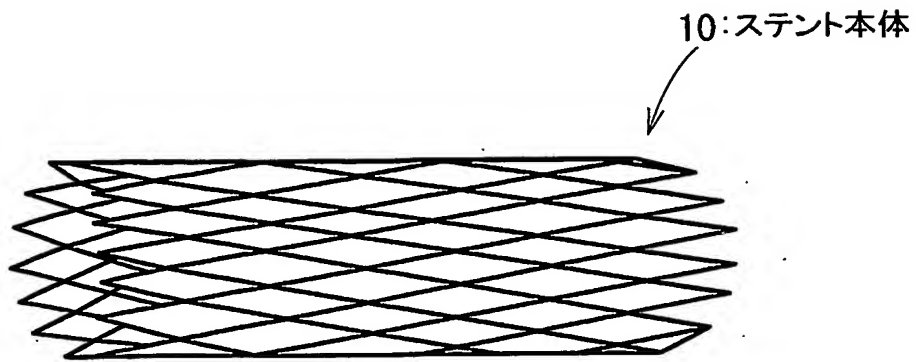
- 1 マンドリル
- 2 内層ポリマーフィルム
- 3, 10 ステント本体
- 19 ポリマーフィルム
- 20 ステント

【書類名】 図面

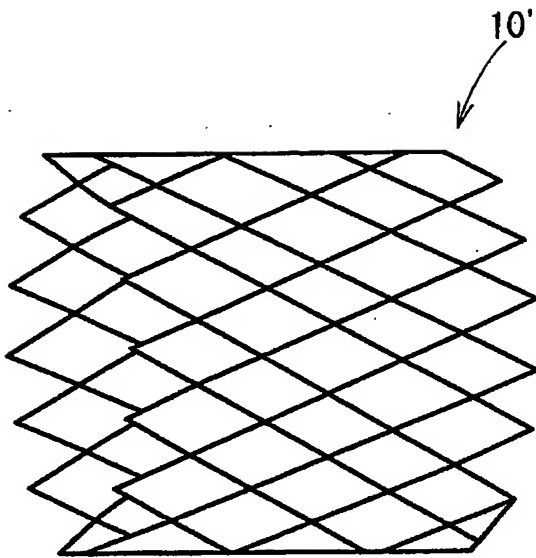
【図1】



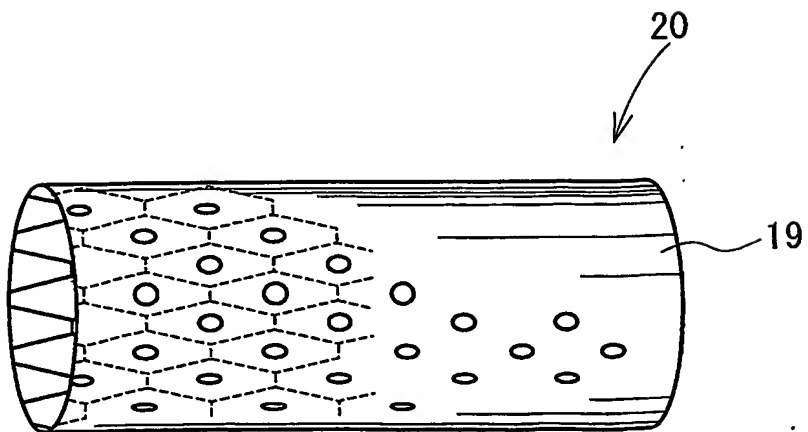
【図 2】



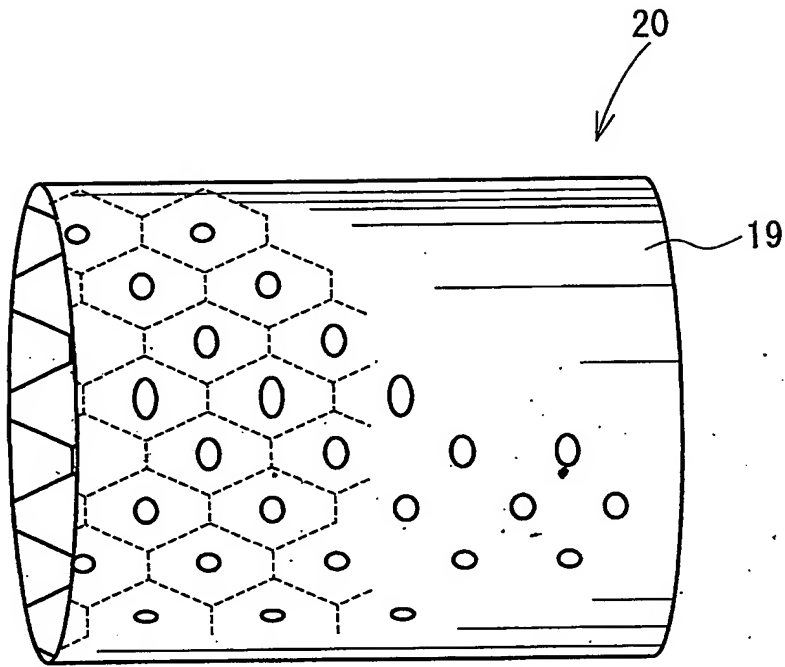
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 均一膜厚のポリマーフィルムで覆われており、金属による抗血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができ、ステントに優れた生体適合性を与えることができるステントの製造方法を提供する。

【解決手段】 拡張可能な管状のステント本体 3 と、該ステント本体 10 の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔が穿孔された柔軟なポリマーフィルムとを有するステント。柔軟性ポリマーフィルムは、マンドリル 1 をセグメント化ポリウレタンポリマーの溶液に浸漬して引き上げることにより形成される。この引き上げ速度を引張開始から次第に減少させる。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-109169
受付番号	50300615272
書類名	特許願
担当官	本多 真貴子 9087
作成日	平成15年 4月15日

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成15年 4月14日

次頁無

特願 2003-109169

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[591108880]

1. 変更年月日

1991年 5月24日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号

氏 名

国立循環器病センター総長

特願 2003-109169

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000005278]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋1丁目10番1号

氏 名

株式会社ブリヂストン

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.